

Acsé PEMBROLIZUMAB - Cohortes "Sarcome rare" & "Cancer neuroendocrinien rare" (dernière mise à jour : 27/07/2018)

<https://archimaid.fr/index.php?action=show&id=192>

Informations générales

Titre de l'étude : Accès sécurisé au pembrolizumab pour des patients adultes porteurs de certains types de cancers rares

Traitement : Métastatique ou localement avancé

Type d'étude : Ciblage moléculaire / Innovation thérapeutique

Phase : II **Stade** : III à IV **Ligne(s)** : 1, 2, 3, 4, X

Schéma : Il s'agit d'une étude de Phase 2, non-randomisée, ouverte et multi-centrique évaluant l'efficacité et la toxicité du pembrolizumab en monothérapie chez les patients atteints de certains types de cancers rares présentant une atteinte métastatique ou localement avancée, non résécable, résistante ou réfractaire aux traitements standards, et pour lequel il n'y a pas d'autre option thérapeutique standard ou expérimentale adaptée disponible, afin d'identifier des sous-groupes de patients qui pourraient bénéficier du traitement.

Après signature du formulaire de consentement éclairé les patients entrent dans la phase de sélection (28 jours maximum avant le début du traitement) pendant laquelle tous les examens nécessaires pour la vérification de l'éligibilité du patient seront réalisés, y compris la collection des données démographiques, l'évaluation tumorale, l'évaluation clinique et les tests de de biologie sanguine. Des patients éligibles seront enregistrés via le cahier des observations électronique de R&D UNICANCER et seront sujet d'un processus de revue centralisé obligatoire avant inclusion.

La disponibilité d'une biopsie fixée en paraffine (FFPE), issue d'un site métastatique ou de la tumeur primitive sera également vérifiée. S'il n'existe pas de matériel adéquat pré-existant et disponible, alors une nouvelle biopsie de lésion tumorale devra être réalisée, sauf en cas de contre-indication médicale.

La période de traitement débute le jour de la première administration du traitement à l'étude. Tous les patients inclus recevront 200 mg de pembrolizumab par voie intraveineuse (IV) pendant 30 minutes tous les 21 jours. Les patients assisteront à des visites cliniques au premier jour de chaque cycle pour une évaluation de l'efficacité et de la toxicité du traitement. Une évaluation tumorale sera effectuée par examen radiologique tous les 84 (\pm 7) jours (tous les 4 cycles) pour évaluer la pathologie. Pour les patients atteints d'un cancer des cellules germinales, l'évaluation de la maladie inclura également une analyse de biomarqueurs (alpha-foetoprotéine [AFP], hormone chorionique gonadotrope humaine [hCG] et lactate déshydrogénase [LDH]) à réaliser au premier jour de chaque cycle. Des échantillons de sang seront collectés avant la première administration du produit d'investigation (pendant la phase de sélection) et après l'administration au J1 des Cycles 1, 2, 3 et 4. Ces échantillons seront utilisés pour le phénotypage et le dosage rétrospectif des auto-anticorps et des anticorps antitumoraux dans le sérum, le dosage des cytokines circulants, des chémokines et des complexes récepteur/ligand dans le plasma et pour l'analyse du cDNA. Des échantillons additionnels pourront être collectés pour une recherche exploratoire en cas de suspicion d'une toxicité immunitaire.

Le traitement sera poursuivi 24 mois maximum (ou 35 cycles selon celui qui est le plus long), ou jusqu'à progression de la maladie, à l'initiative du patient ou de l'investigateur pour des raisons bénéfiques aux patients telles que : toxicité ou autre conditions compromettant la poursuite du traitement, ou demande du patient.

Une visite FDT sera réalisée 30 (\pm 3) jours après l'arrêt du traitement à l'étude. Après la visite de FDT les patients entrent en phase de suivi pendant les 12 mois suivants. Durant cette période, les informations seront recueillies tous les 90 (\pm 14) jours concernant le statut vital du patient, les autres traitements antinéoplasiques reçus, le statut des événements indésirables (EIs) non-résolus à la visite FDT et/ou l'apparition de nouveaux EIs liés au traitement. Pour les patients qui arrêtent le traitement à l'étude pour une raison autre que progression de leur maladie (par exemple toxicité, décision de l'investigateur ou du patient), les examens radiologiques se poursuivront tous les 84 (\pm 7) jours pendant la phase de suivi, jusqu'à progression de la maladie ou début d'un nouveau traitement antinéoplasique.

Spécialités / Localisations

Spécialité n°1 : Toutes tumeurs solides

CIM10 - Localisation n°1 : C - Toutes localisations

Critères

Critères d'inclusion : 1. Note d'information et consentement éclairé datés et signés.

2. Confirmation histologique d'une pathologie correspondant à un des types de cancers suivants:

? Sarcome rare : Sarcome alvéolaire des parties molles, Chordomes, Chondrosarcomes différenciés, Sarcomes épithélioïdes, tumeurs rhabdoïdes, Sarcomes avec perte d'INI 1, Liposarcomes myxoïdes, Angiosarcomes du scalp et sarcomes en territoire irradié..

? Cancer rare des ovaires : récurrence ou rechute de tumeur des cordons sexuels, tumeur des cellules germinales (tératome immature, tumeur germinale non séminomateuse et dysgerminome), carcinome séreux de bas grade, carcinome mucineux, adénocarcinome à cellules claires, carcinome à petites cellules, et carcinosarcome – avec confirmation histologique validé par un membre du réseau Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques (TMRG).

? Lymphome primitif du système nerveux central : lymphome primitif intraoculaire ou du système nerveux central réfractaire.

? Cancer rare de la thyroïde : carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, cellule d'Hurthle (cellules oncocytaïres), carcinome de thyroïde peu différencié), carcinome médullaire de la thyroïde, carcinome anaplasique de la thyroïde.

? Cancer neuroendocrinien rare : tumeurs peu différenciés réfractaires après 2 lignes de chimiothérapie, tumeurs différenciées réfractaires après 4 lignes de traitement, tumeurs carcinoïdes après 2 lignes de traitement.

? Cancer des cellules germinales en progression après traitement standard.

? Lymphome des cellules T/Natural Killer (NK) : lymphome des cellules T/NK extranodulaire indépendamment de sa localisation et résistant ou réfractaire à un traitement antérieur par L-asparaginase

3. Maladie métastatique ou localement avancée, non résécable qui est résistante ou réfractaire au traitement standard, ou pour lequel il n'existe pas de traitement standard adapté selon l'investigateur.

4. Age \geq 18 ans.

5. Maladie mesurable définie :

o Selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer, 2009) pour les patients avec des tumeurs solides,

o Selon RECIST v1.1 et/ou des taux anormaux d'AFP, hCG et LDH pour les patients atteints d'un cancer des cellules germinales

o Selon les critères de réponse IPCG (Abrey, 2005) pour les patients avec LPSCN.

o Par absorption focale dans au moins un site nodal ou extra-nodal avec un score de Lugano 5 PS de 4 ou 5 (Cheson, 2014) pour les patients atteints d'un lymphome de cellules T/NK

6. Biopsie FFPE d'un site métastatique ou de la tumeur primitive disponible.

A noter : Pour les patients pour qui il n'existe pas du matériel de biopsie archivé adéquate, une nouvelle biopsie d'une lésion tumorale peut être réalisée avant l'entrée dans l'étude, sauf en cas de contre-indication médicale (par exemple : question de la santé du patient).

7. Période de wash-out obligatoire d'au moins 21 jours après le dernier traitement anticancéreux systémique.

8. Toutes les toxicités liées à un précédent traitement anticancéreux systémique et/ou à de la radiothérapie doivent être résolues, c'est à dire de grade \leq 1 (selon l'échelle du National Cancer Institute [NCI] common terminology criteria for adverse events, version 4 [CTCAE v4]) à l'exception de l'alopécie grade 2.

9. Fonction hématologique adéquate (neutrophiles \geq 1.0 x10⁹/L, plaquettes \geq 100 x10⁹/L, hémoglobine \geq 9 g/L) mesurée dans les 14 jours avant l'initiation du traitement à l'étude, sauf si le lymphome est associé à une lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH).

10. Fonction rénale adéquate (clearance créatinine \geq 50 mL/min selon la méthode MDRD ou CKI EPI) mesurée dans les 14 jours avant l'initiation du traitement à l'étude.

11. Fonction hépatique adéquate (bilirubine \leq 1.5 xLSN sauf en cas de syndrome de Gilbert; aspartate aminotransférase [ASAT] et alanine aminotransférase [ALAT] \leq 3 xLSN) mesurée dans les 14 jours avant l'initiation du traitement à l'étude, sauf si le lymphome est associé à une HLH. Pour les patients présentant des métastases hépatiques ASAT/ALAT \leq 5xLSN.

12. Valeurs strictement normales de calcium et de magnésium dans le sang, mesurées dans les 14 jours avant l'initiation du traitement à l'étude.

13. Statut de performance \leq 1 selon l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

14. Espérance de vie estimée \geq 90 jours.

15. Les patients sexuellement actifs devront accepter l'utilisation d'une méthode de contraception médicalement reconnue

(implants, injectables, contraceptifs oraux combinés, certains dispositifs intra-utérins, ou un partenaire vasectomisé pour les femmes participantes ; préservatifs pour les hommes participants) ou pratiquer de l'abstinence complète dès 14 jour avant la première administration du produit d'investigation, pendant le traitement et jusqu'à au moins 5 mois après la dernière administration du produit d'investigation pour les femmes, et 7 mois après la dernière administration du produit d'investigation pour les hommes.

16. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un résultat négatif à un test de grossesse urinaire ou sanguin réalisé dans les 72 heures avant la première administration du produit d'investigation. Si le résultat d'un test urinaire est positif, ou ne peut pas être confirmé, un test sanguin sera requis.

17. Les femmes allaitantes doivent interrompre l'allaitement avant la première administration du produit d'investigation et jusqu'à au moins 120 jours après la dernière administration du produit d'investigation.

18. Patients couverts par un régime de sécurité sociale.

Critères de non-inclusion : 1. Traitement antérieur avec un anticorps anti-PD1 ou Anti-PD-L1

2. Eligible à participer à un essai clinique d'un traitement anticancéreux alternatif ciblant leur maladie et qui est ouvert à l'inclusion en France.

3. Utilisation concomitante d'un traitement stéroïdien à une dose supérieure à 10 mg/jour de prédnisone ou équivalent et à une dose supérieure à 20 mg/jour de prédnisone ou équivalent pour les patients atteints d'un cancer des cellules germinales, de LPSCN ou d'un lymphome des cellules T/NK.

4. Maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique dans les 2 dernières années (i.e. utilisation d'agents de modification de la maladie, corticostéroïdes, ou d'immunosuppresseurs). Les thérapies de remplacement (thyroxine, insuline, ou corticostéroïde physiologique pour insuffisance surrénal ou pituitaire, etc) ne sont pas considérées comme des traitements systémiques.

5. Histoire de pneumonite (non-infectieuse) nécessitant des stéroïdes, ou pneumonite intercurrente.

6. Hypersensibilité sévère connue à un traitement par anticorps monoclonal.

7. Radiothérapie (sauf du cerveau et les extrémités) dans les 21 jours avant la première administration du produit d'investigation.

8. Traitement avec un autre médicament expérimental ou participation dans un autre essai clinique dans les 21 jours avant la première administration du produit d'investigation, ou concomitant avec cet essai.

9. Métastases symptomatiques du système central nerveux (SCN). Les patients présentant des métastases cérébrales déjà traitées peuvent participer à l'étude à condition que les métastases soient stables (sans évidence de progression dans les 4 semaines ou plus avant la première administration du produit d'investigation et retour à la normale de tout symptôme neurologique), qu'il n'y ait pas de signes d'apparition de nouvelles lésions ou d'agrandissement de lésions pré existantes, et que les patients n'utilisent pas de stéroïdes depuis 7 jours ou plus avant le traitement de l'étude.

10. Antécédent de méningite carcinomateuse ou de maladie leptoméningée sauf pour les patients atteints de LPSCN.

11. Créatinine > 1.5 xLSN ou débit de filtration glomérulaire < 50 mL/min.

12. Autre maladie maligne dans les 5 dernières années sauf cancer basocellulaire de la peau ou carcinome du col utérin in situ.

13. Infection grave active surtout si elle nécessite un traitement antibiotique ou antimicrobien systémique.

14. Hépatite B ou hépatite C active ou chronique et/ou infection par le virus de l'immunodéficience humaine (anticorps VIH 1/2), ou antécédent Tuberculosis bacillus actif.

15. Vaccin vivant reçu dans les 30 jours avant le début du traitement de l'étude. A noter : les vaccins contre la grippe saisonnière par injection sont généralement des vaccins inactivés et sont autorisés ; toutefois les vaccins intranasaux contre la grippe (par exemple Flu-Mist®) ne sont pas permis.

16. Abus actif de drogue ou d'alcool.

17. Facteurs psychologiques, familiaux, sociologiques, ou géographiques qui pourraient potentiellement entraver la compliance du protocole de l'étude et le suivi du calendrier.

18. Toute condition pour laquelle la participation du patient au protocole présenterait un risque ou qui ne permettrait pas de respecter les exigences du protocole selon l'investigateur.

Informations promoteur

Nom du promoteur : UNICANCER

Type de promoteur : Institutionnel

Adresse : 75654 Paris Cedex 13 - 75001 PARIS 01

Coordonnateur : - Mail : - Tél :

Informations centre investigateur n°1

Nom du centre : Centre François BACLESSE

Adresse : 3 avenue du Général Harris 14000 CAEN

Investigateur : Elodie COQUAN - *Mail* : - *Tél* :

TEC / ARC / IDE : - *Mail* : - *Tél* :

Ouverture de l'essai : OUVERT

Liens utiles

ClinicalTrials : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03012620?titles=acs%C3%A9+pembrolizumab&rank=1>